Die moderne Hypophysenforschung und ihre Auswertung für die Neurologie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Joachim Lewin

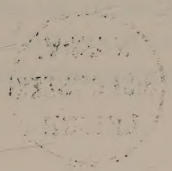
aus Berlin (Deutschland)

Berlin 1935

Von der medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von Professor Dr. Robert Bing
Tag der Promotion: 26. Januar 1935.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner Mutter



Die moderne Hypophysenforschung und ihre Auswertung für die Neurologie.

Der Aufgabe, eine Abhandlung über das Thema „Die moderne Hypophysenforschung und ihre Auswertung für die Neurologie“ zu schreiben, gedenke ich in der Weise gerecht zu werden, daß ich mich im ersten Teil mit der experimentellen Physiologie und Pathologie und den Theorien der Hypophysenwirkung beschäftige, und zwar so, daß ich zuerst die Exstirpationsversuche, dann die Pharmakologie und schließlich die Untersuchungen skizziere, die sich mit den Beziehungen zwischen Hypophyse und Zwischenhirn befassen.

Im zweiten Teil werde ich die Dysfunktionen der Hypophyse und ihre theoretische Auswertung behandeln, um im Schlußabschnitt auf das Hauptthema, die neurologischen Beziehungen zur Hypophyse, näher einzugehen.

I. Experimentelle Physiologie und Pathologie und Theorien der Hypophysenwirkung.

a) Exstirpation.

Nachdem im 19. Jahrhundert durch Brown-Séquard die umwälzende Theorie von der „Inneren Sekretion" aufgestellt worden war, kam naturgemäß auch die Hypophyse in den Bereich der experimentellen Betrachtung. Seit Horsley (1886) datieren die an den verschiedensten Tierarten vorgenommenen Exstirpationsversuche, die aber ergebnislos verliefen, da die angewendeten Methoden zur Exstirpation des Organs derartig schwere Eingriffe bedeuteten, daß der kurz nach der Operation erfolgte Tod der Versuchstiere als Folge des Operationstraumas und nicht als Folge der Hypophysenentfernung zu werten war.

Erst die im Jahre 1906 von Paulesco angegebene Methode gestattete es, die Hypophyse ohne größere Nebenverletzungen zu exstirpieren. Er kam 1908 auf Grund einer größeren Versuchsreihe zu dem Schluß, daß die Hypophyse, insbesondere der Rindenabschnitt des Vorderlappens, ein unbedingt lebenswichtiges Organ wäre, dessen Exstirpation im Durchschnitt nach etwa 24 Stunden zum Tode führte. Ähnliche Resultate erzielte 1909 Cushing, der auf dem Budapester Medizinischen Kongreß darüber berichtete: Er beobachtete bei teilweiser Exstirpation des Vorderlappens an Hunden Störungen des Genitale und pathologischen Fettansatz. Er stand außerdem auf dem Standpunkt, daß die Entfernung des gesamten Vorderlappens beziehungsweise der ganzen Drüse unbedingt tödlich wäre, während die Entfernung des Hinterlappens symptomlos überstanden würde. Zu gleichen Ergebnissen kam fast zu derselben Zeit Biedl, der bei der Sektion seiner Versuchstiere außer der Fettablagerung besonders eine Atrophie des Genitale fand. Dieser Symptomenkomplex, bestehend aus zunehmendem Verfall in Verbindung mit pathologischer Fettablagerung und Atrophie des Genitale, wurde als Cachexia hypophysipriva bezeichnet.

Im Gegensatz zu diesen Autoren kam Aschner, der ebenfalls im Jahre 1909 seine Ergebnisse mitteilte, zu gänzlich anderen Schlüssen. Mit einer von ihm angegebenen Operationsmethode, die als einzige gestatten sollte, die Hypophyse radikal

zu entfernen, erzielte er folgende Ergebnisse: „Die operierten Hunde zeigten in ganz unzweideutiger Weise vollständige Wachstumshemmung mit Offenbleiben der Epiphysenfugen, Persistenz des Milchgebisses und der kindlichen Lanugobehaarung, Verfettung der Haut und der inneren Organe, Infantilismus des Genitale, Herabsetzung der Körpertemperatur und charakteristische Stoffwechselstörungen. Von einer Kachexie konnte bei den gelungenen Versuchen nicht gesprochen werden."

Die Tatsache, daß nach Aschner die völlige Exstirpation des Organs mit dem Leben vereinbar sei, während sie nach Cushing und Biedl unter dem Zeichen einer typischen Kachexie zum Tode führen soll, hat eine lebhafte Diskussion verursacht, die die Hypophysenforscher noch immer in zwei Lager trennt. So behauptet Biedl (1922) seinen alten Standpunkt. Er hält den Hypophysenapparat für ein lebenswichtiges Organsystem, dessen Zusammenarbeit zur Erhaltung des Lebens unbedingt notwendig sei, und zwar sei der Vorderlappen eine Wachstumsdrüse, deren Inkret Dimensionierung und Habitus dadurch mitbestimme, daß es andere Drüsen, vor allem die Keimdrüse, beeinflusse; der Zwischenlappen habe Einfluß auf Stoffwechsel und Körperwärme; der Hinterlappen sei kein Inkretorgan.

Zu ähnlichen Ergebnissen wie Aschner kommen Horsley und Handelsmann (1911) und Ascoli und Legnani (1912). Auch Camus und Roussy (1922) stehen auf dem Standpunkt, daß die Hypophyse nicht lebensnotwendig sei. Nach ihnen ist die Entfernung des Organs von einer mehr oder weniger starken Polyurie gefolgt. Diese sei angeblich unabhängig von der Hypophyse und lediglich eine Folge der Verletzung des Tuber cinereum; sie trete nämlich nach Hypophysenexstirpation ohne Verletzung des Gehirns erst nach einem Tuberstich auf. Die Änderung der Kohlehydrattoleranz und die Genitalatrophie seien im wesentlichen eine Folge der Verletzung des Nucleus proprius und paraventricularis des Tuber cinereum. Bailey und Bremer (1922) führen, analog zu diesen experimentellen Ergebnissen, alle als Hypophysenerkrankungen gedeuteten pathologischen Erscheinungen auf eine Läsion des Hypothalamus zurück. Archangelskij (1925) hält die Totalexstirpation der Hypophyse ebenfalls nicht für tödlich und sah Hunde länger als ein Jahr danach leben. Neben den von Aschner gefundenen Symptomen fand er einen Temperaturabfall von 1—1,5 Grad, eine Eosinophilie im Blute, Fettinfiltration der

Leber sowie Veränderungen der Schilddrüse und der Rindenschichten der Nebennieren. Nach Sachs und Macdonald (1925) führt die Hypophyseoektomie nur dann zum Tode, wenn eine Läsion des Hypothalamus gesetzt wird.

Dandy und Reichert (1925) konnten nicht entscheiden, ob die Hypophyse lebensnotwendig wäre oder nicht, und ebensowenig nachweisen, daß die nach Hypophysenexstirpation auftretenden Symptome hypophysären Ursprungs wären. Smith (1927) kam ebenfalls zu keinem eindeutigen Resultat. Er fand bei jungen Tieren nach Entfernung des Organs Aufhören des Wachstums, Atrophie der Schilddrüse, Nebennieren und Genitalorgane, allgemeine Schwäche und schließlich Kachexie; nach Verletzung des Hypothalamus, der Hypathalamusgegend extreme Fettsucht und Atrophie des Genitale, Intaktbleiben der Glandula thyreoidea und der Nebennieren, während der Einfluß auf die Körpergröße nicht konstant war.

Diese verschiedenen Ergebnisse namhafter Forscher lassen die Schwierigkeit erkennen, sich ein genaues Bild über die Funktion der Hypophyse zu machen.

Auch die teilweise Entfernung der einzelnen Hypophysenlappen, die mehr Klarheit in das Problem bringen sollte, führte zu ebenso widersprechenden Resultaten. Hierzu einige anatomische Vorbemerkungen:

Die Hypophyse besteht aus dem epithelialen Vorderlappen, der Pars intermedia und dem nervösen Hinterlappen. Die Zellen des Vorderlappens teilt man nach Flesch (1884) ein in chromophile (eosinophile und basophile) und chromophobe beziehungsweise Hauptzellen. Die eosinophilen Zellen bilden den wesentlichen Anteil des hinteren Teils des Vorderlappens, die basophilen den des vorderen Teils, während die Hauptzellen in beiden Partien anzutreffen sind. Die chromophilen Zellen treten bereits im ersten Lebensjahr auf, vermehren sich, besonders stark während der Pubertät, bis zum 40. Lebensjahr und nehmen danach an Zahl ab. Nach Benda (1900) soll das Sekretionsprodukt durch die Granula der Hypophysenzellen dargestellt werden, und zwar sollen die kleinen, nur wenig basophile Granula enthaltenden Hauptzellen die Jugendform, die großen, mit acidophilen Granula erfüllten Zellen den Höhepunkt der Funktion, und blasse, mit amphophilen Granula besetzte Zellen das Endstadium der Sekretion darstellen. Nach Benda bedeuten die Granula das Maß für die Sekretion; außerdem sollen die chromophilen und die chromophoben nicht verschiedene Zellen, sondern lediglich

verschiedene Entwicklungsformen der gleichen Zellart sein. Dieser Anschauung schließt sich Creutzfeldt (1909) an, während nach Erdheim (1909) die chromophilen zwar von den Hauptzellen abstammen können, aber trotzdem völlig von ihnen verschieden seien. Er führt als Beweis die Möglichkeit basophiler beziehungsweise eosinophiler Tumoren an. Pirrone (1903) ist im wesentlichen zwar auch der Bendaschen Auffassung, glaubt aber das in den Hinterteilen des Vorderlappens in cystischen Hohlräumen liegende Kolloid als Endprodukt der Sekretion ansehen zu können.

Der Hypophysenhinterlappen, der entwicklungsgeschichtlich vom Gehirn abstammt, wird im allgemeinen als Pars nervosa bezeichnet. Thaon (1907) findet kollagene Fasern neben einem dichten Netz von Gliafasern, zwischen die eine amorphe Substanz eingelagert ist. Krause und Berkeley (1894) fanden echte Nervenzellen und -fasern, ebenso Ramón y Cajal. Caselli (1900) bestreitet das Vorkommen von nervösen Elementen. Kohn (1910) hält das Grundgewebe des Hinterlappens für ein primitives Gliagewebe, das dem Ependym nahesteht.

Die Frage nach dem Zwischenlappen der Hypophyse und seiner Funktion hat zu einer lebhaften Diskussion Anlaß gegeben, die die Betrachtung der Drüse noch erschwert. Bereits Pemeschko nahm einen funktionierenden Zwischenlappen an. Aschoff, Biedl, Schönig schließen sich dieser Auffassung an, während Berblinger nur einen epithelialen, drüsigen Teil und eine Neurohypophyse anerkennen will. Zu derselben Anschauung kommen Benda, Dayton und Kraus, Erdheim, Maresch sowie Plaut.

Schönig, der bei der Spezialuntersuchung der Pars intermedia zu einer Einteilung ihrer postembryonalen Entwicklung in vier Phasen kam, hält von seinem morphologischen Standpunkt aus den Mittellappen für besonders aktiv. Erdheim (1921) erkennt zwar die Existenz eines Mittellappens bei Tieren an, bestreitet aber seine Bedeutung für den Menschen. Berblinger bezeichnet ihn als einen Teil des Vorderlappens. Daytons Arbeit „Über die sogenannte Pars intermedia der menschlichen Hypophyse“ (1926) kommt zu dem Ergebnis, daß es beim Menschen keinen Zwischenlappen gibt. Kasche (1926) steht auf dem Standpunkt, daß man wegen des anatomischen Baus der Hypophyse keine Extrakte der Pars intermedia erhalten könne. Es gebe auch keine anatomische Begründung einer Theorie, die die

Pars intermedia als selbständige Stoffwechseldrüse betrachten könne.

Aus diesen kurzen anatomischen Bemerkungen geht hervor, wie schwierig exakte partielle Exstirpationen vorzunehmen sind, und wie sich dadurch die Probleme noch kompliziert haben. Die oben erwähnte Erdheimsche Auffassung sollte davor warnen, im Tierexperiment gewonnene Ergebnisse auf menschliche Verhältnisse zu übertragen.

Cushings Versuchstiere überlebten die Entfernung des nervösen Lappens und der Pars intermedia ohne besondere Folgen. Auch die partielle Entfernung des Vorderlappens fand er durchaus mit dem Leben vereinbar, aber von schweren allgemeinen Körperveränderungen gefolgt, wie Fettablagerung, Haarausfall, vorübergehende Glykosurie, Polyurie und Herabsetzung der sexuellen Tätigkeit. Ebenso wie bei seinen Versuchen mit Totalexstirpation kommt Biedl zu den gleichen Ergebnissen wie Cushing. Tschernikoff (1926) gelang es, beim Frosch die einzelnen Teile des Organs zu entfernen. Er berücksichtigte bei den Resultaten allerdings nur das Verhalten des Wasserhaushaltes: Exstirpation des Vorderlappens war ohne Einfluß auf die Harnsekretion; Verletzung der Pars intermedia verursachte stets Ödeme, gleichgültig, ob der Vorderlappen vorhanden war oder nicht; Verletzung oder Entfernung des Hinterlappens führte immer zu einer Polyurie.

Selbst Biedl kommt in verschiedenen Auflagen seines Werkes über „Innere Sekretion" zu verschiedenen Ansichten über die Funktion der einzelnen Drüsenbestandteile. Während er in der ersten Auflage (1909) den Vorderlappen für den wichtigsten Anteil der Hypophyse hält, ist er in der dritten Auflage (1916) der Ansicht, daß der Zwischenlappen von entscheidender Wichtigkeit sei.

Man hat auch versucht, aus Transplantationen von Hypophysen Schlüsse auf die Wirkungsweise des Organs zu ziehen. So soll nach Crowe, Cushing und Homans (1909) Implantation von Hypophysengewebe die Lebensdauer hypophyseoektomierter Tiere verlängern. Da aber Aschners Tiere nach Totalexstirpation ohne Implantation von Drüsengewebe längere Zeit weiterlebten, sind diese Ergebnisse belanglos. Schäfer (1911) und Exner (1910) beabsichtigten, durch Implantation einen Hyperpituitarismus zu erzeugen. Schäfer gelang es auf diese Weise, an verschiedenen Tierarten eine zeitweilige Vermehrung der Harnsekre-

tion hervorzurufen. Exner erzielte bei jungen Ratten Gewichtsvermehrung, die durch vermehrtes Röhrenknochenwachstum verursacht war. Da sich bei all diesen Transplantationsversuchen das Transplantat nach einiger Zeit als resorbiert erwies, lassen sich daraus keine anderen Schlüsse ziehen als aus den Versuchen mit Verfütterung beziehungsweise parenteraler Einverleibung von Organextrakten, die unten näher behandelt werden.

b) Pharmakologie.

Wie oben angedeutet, versuchte man noch auf anderem Wege, Aufklärung über die Hypophysenwirkung zu bekommen, indem man die ganze Drüse oder die einzelnen Bestandteile verfütterte, beziehungsweise Extrakte daraus spritzte.

Wulzen (1916) gelang es, an Planaria maculata durch Hypophysenvorderlappengaben das Wachstum erheblich zu beschleunigen. So nahm die Länge der Versuchswürmer von 116 mm bei normalen auf 514 mm zu. Allen (1920) beschleunigte das Wachstum von Kaulquappen, ebenso Smith und Smith (1920). Hoskins (1920) sah nach Vorderlappenextrakt eine frühzeitige Metamorphose bei Kaulquappen. Uhlenhuth (1920) erzielte bei Axolotl durch Verfütterung von Vorderlappen, allerdings nach der Metamorphose, eine derartige Beschleunigung und Steigerung des Wachstums, daß die Versuchstiere die größten Maße normaler Tiere erheblich überschritten. Diese Wirkung fehlte allerdings, wenn die Versuche vor erfolgter Metamorphose einsetzten. 1922 erzeugte er bei Amblystoma tigrinum sogar Riesenwuchs. Die Wirkung des Vorderlappens auf den Zeitpunkt des Eintritts der Metamorphose ist Uhlenhuth selbst unklar. Hogben (1923) glaubt, den Eintritt der Metamorphose durch Vorderlappengaben beschleunigt zu sehen. Dagegen beschreibt Smith (1926) bei ähnlichen Versuchen ein verspätetes Auftreten der Metamorphose. Die wachstumsfördernde Funktion des Hypophysenvorderlappens bei Kaltblütern steht also nach sämtlichen Untersuchern einwandfrei fest, während die Einwirkung auf den Eintritt der Metamorphose noch nicht geklärt ist.

An Warmblütern experimentierten Schäfer (1912), Miller (1913), Smith (1927) und erreichten nur eine mäßige Beschleunigung des Wachstums. Allerdings applizierten sie die Substanz peroral. Die Mißerfolge dieser Darreichung sind wohl dadurch zu erklären, daß die wirksamen Substanzen im Magen- und Darmtractus abgebaut werden, bevor sie resorbiert werden können, während die parenterale Zufuhr die Resorption der unzerstörten Extrakte ermöglicht.

Evans und Long (1922) hatten mit parenteraler Zufuhr große Erfolge bei ihren Versuchen mit Ratten. Nach einer Behandlung von ungefähr dreimonatiger Dauer war ein Teil der Versuchstiere mehr als 200 g schwerer als die Kontrolltiere. Putnam (1927) konnte durch Vorderlappengaben bei einem Hund eine solche Gewichtszunahme erzielen, daß das Versuchstier um fast ein Drittel schwerer war als die Kontrolltiere. Bei Kaninchen gelang ihm das nicht.

Walker (1925) und Noether (1928) sahen nach intraperitonealer Einverleibung bei Hühnern nur noch die Eier gelegt, die im Ovidukt bereits vorhanden waren. Unter der Behandlung sistierte das Eierlegen. Das Follikelgewebe soll nach ihren Beobachtungen durch Luteingewebe ersetzt worden sein. Evans (1922) bewirkte durch Injektion in den Rattenbauch eine Hemmung des Ovars, die dadurch charakterisiert war, daß in unreifen Follikeln, ohne daß ein Sprung derselben stattgefunden hätte, Luteinzellen auftraten. Ebenso wurde die Brunst gehemmt. Peel (1926) erzielte durch Vorderlappengaben in der Uterusschleimhaut die Fähigkeit, auf mechanische Reize hin Decidua zu bilden. Goetsch (1916) beschleunigte bei nicht geschlechtsreifen Ratten die Follikelentwicklung. Zondek und Aschheim (1928) sahen Pubertas praecox und Brunst bei infantilen Tieren, die sie mit Vorderlappensubstanz behandelten. Die Entfernung des Ovars konnte das Auftreten dieser Erscheinungen verhindern. Aus ihren Versuchsergebnissen kommen sie zu dem Schluß, daß der Hypophysenvorderlappen als Motor der Sexualfunktion zu gelten habe, der den follikulären Apparat in Gang bringe, die Follikelreifung auslöse und dadurch sekundär in den follikulären Zentren das Ovarialhormon mobilisiere, das seinerseits auf Uterus und Vagina wirke.

Büngeler und Ehrhardt (1931) stellten aus dem Vorderlappen einen Stoff dar, der am Uterus folgende Stoffwechseländerung hervorruft: Die Glykolyse besteht auch bei Sauerstoffgegenwart weiter. Daraus ziehen sie den Schluß,

daß das Uterushormon auf diesem Weg das Wachstum des Uterus in Gang bringe.

Roth transplantierte menschliches Vorderlappengewebe und erreichte bei einem Frosch Dunkelfärbung.

Auch die Beziehung zum Stoffwechsel wurde untersucht, und z. B. von Agnoli (1928) nach Vorderlappengaben eine beschleunigte Desamidierung von Aminosäuren gesehen.

Durch diese zahlreichen Untersuchungen scheint die fördernde Wirkung des Vorderlappens auf Wachstum und Genitale festzustehen. Ihr Einfluß auf den Stoffwechsel ist noch genauer zu klären. Biedl versucht in einer Arbeit, auch die allgemein im Hinterlappen lokalisierten Stoffe Vasopressin und Oxytocin als Produkte des Vorderlappens anzusprechen und dem Hinterlappen nur noch eine Bedeutung als Durchgangsstation und Ort der Aktivierung zuzubilligen.

Die meisten Forscher stehen auf dem Standpunkt, daß der Mittellappen beim Menschen ohne Bedeutung sei, was Aschner z. B. mit seiner Kleinheit motiviert. Biedl hingegen betrachtet den Zwischenlappen als ein Stoffwechselorgan, das auf den Gesamtumsatz, auf die Regulation der Körperwärme Einfluß haben soll. Bei Tieren ist die Wirkung des Mittellappens auf die Melanophoren im Sinne einer Ausbreitung derselben sichergestellt. Besonders hübsch wird dies illustriert durch eine Beobachtung Bayers (1930), der bei einem immer blassen Frosch den Zwischenlappen durch eine Trematode zerstört fand. Die Biedlsche Theorie findet experimentell keine Stütze, was bei der Schwierigkeit, an einem so kleinen Organ zu arbeiten, leicht verständlich ist und diese Theorie nicht unbedingt widerlegt.

Die oben erwähnte Biedlsche Ansicht über den Hinterlappen als nichtsekretorischen Teil der Drüse dürfte heute wohl allgemein verlassen sein. Man nimmt jetzt als wichtigste Wirkungen des Hinterlappens folgende an: Blutdruckwirkung, Uteruserregung, Hemmung beziehungsweise Förderung der Harnsekretion, Förderung der Milchsekretion und Wirkung auf die Ausbreitung der Froschmelanophoren.

Die Diskussion ging zunächst darum, festzustellen, ob ein und dieselbe Substanz oder verschiedene Substanzen diese Effekte erzielten.

So konnte Kamm (1928) mit verschiedenen Mitarbeitern aus dem Hinterlappen zwei Stoffe trennen, von denen der eine den Blutdruck, aber nicht den Uterus, der andere den Uterus, aber den Blutdruck nur wenig beeinflußte. Nach Bugbee

und Simond (1928) hat die Blutdruckkomponente keinen Einfluß auf die Harnsekretion im Sinne der Hemmung oder Förderung, regt aber die Darmperistaltik an. Die Uteruskomponente senkt den Blutdruck und wirkt auf die Melanophorenausbreitung ein. Atwell und Marinus (1918) wiesen den auf den Blutdruck wirkenden Faktor auch im Stiel der Hypophyse und in den benachbarten Abschnitten des Hypothalamus nach. Der Nachweis der Blutdruckkomponente im hinteren Hypothalamus gelang ihnen nicht. Sie fanden, ebenso wie Hogben und de Beer (1925), die uteruserregende Substanz im Hinterlappen in stärkerer Konzentration als in der Pars intermedia, und im Hypophysenstiel nur in einem Fünfzigstel bis Dreißigstel der Konzentration des Hinterlappens. Nach Trendelenburg (1929) haben die Hinterlappenhormone besonderen Einfluß auf autonom innervierte Organe. Allerdings soll die Wirkung nicht dieselbe sein wie die der sympathischen beziehungsweise parasympathischen Nerven. Hofstätter (1911) fand auf Hinterlappengaben Kontraktur der Harnblase. Oehme (1919) erzielte bei Fröschen mit Hinterlappenhormon keine Wirkung auf die Harnmenge. Nach Jungmann (1924) treten bei Fröschen auf Hypophysenhinterlappenhormon Ödeme auf. Molitor und Pick (1925) injizierten Hinterlappenextrakt intralumbal. Die diuresehemmende Wirkung war stärker als bei subcutaner Applikation. Sie stellen sich die Beeinflussung der Diurese folgendermaßen vor: Das Hormon soll an einem im Gehirn gelegenen Zentrum angreifen, das seinerseits auf nervösem Wege die Harnsekretion beeinflusse. Als Beweis führen sie die Tatsache an, daß bei großhirnlosen Tieren diese Hemmung ausbleibe. Dagegen spricht die oben erwähnte Untersuchung von Camus und Roussy, die durch Hypophysenexstirpation bei Tieren mit entnervter Niere Harnflut erzielten. Ebenso Janssen (1928), der die Wirksamkeit von Hinterlappenextrakt erhalten sah, nachdem das Halsmark und der Vagus durchtrennt waren. Danach muß der Angriffspunkt des Hormons irgendwo im Körper, wahrscheinlich in den Nieren, liegen.

Auch auf den Stoffwechsel soll der Hypophysenhinterlappen einwirken. So sahen L. Borchardt (1908) und Dresel (1914) nach großen intravenös gespritzten Dosen Erhöhung des Blutzuckers und zeitweilige Glykosurie. Juin (1926) beobachtete beim Menschen Ansteigen des Blutzuckers. Da Fritz (1928) bei nebennierenektomierten Ratten keine Hyperglykämie sah, kann man annehmen, daß der Hinterlappen den Zuckerspiegel auf dem Wege über die Nebenniere

beeinflußt. Elmer (1930) sah nach Vasopressin in subcutaner Anwendung Erhöhung des Blutzuckers.

Raab beobachtete nach Einspritzung von großen Pituitrindosen Absinken des Blutfettes. Diese Wirkung blieb nach Zerstörung des Tuber cinereum und des Infundibulum aus. Er schließt daraus, daß das Fett, das nicht in Kohlehydrat umgewandelt wird, durch das Hormon abgebaut werde.

Stern (1922) und Mitarbeiter konnten durch Injektion von Hinterlappenextrakt bei Schafen Somnolenz und bei Hunden tiefen Schlaf hervorrufen.

Trotz der Biedlschen Auffassung ist wohl heute die innersekretorische Funktion auch des Hinterlappens an Hand der Versuchsergebnisse gesichert, wenn auch durchaus noch keine Klarheit darüber besteht, ob der Stoffwechsel vom Hypophysenhinterlappen oder dem Zwischenhirn oder von beiden gesteuert wird.

c) Hypophyse und Zwischenhirn.

Schon Aschner stützt seine Theorie, daß die Hypophyse nicht lebensnotwendig sei, mit der Behauptung, der tödliche Ausgang bei den Versuchen Biedls und der anderen Forscher sei durch Zwischenhirnläsion erfolgt. In Konsequenz dieser Behauptung kamen einige zu der Auffassung, daß nicht die Hypophyse für die ihr zugeschriebenen Funktionen ausschlaggebend wäre, sondern das benachbarte Zwischenhirn. Bailey (1922) kommt zu dem Schluß, daß alle Erkrankungen, die man bis jetzt durch die Hypophyse bedingt sah, Folgen von Läsionen des Hypothalamus seien. Er geht so weit, die Dystrophia adiposogenitalis und den Diabetes insipidus als nicht mit der Hypophyse in Zusammenhang stehend zu bezeichnen. In diese Richtung führen auch die Experimente von Smith, der keinen Einfluß der Hypophysensubstanz auf Körperwachstum beziehungsweise Entwicklung der Geschlechtsorgane feststellen konnte. Bei den Tieren von Camus und Roussy (1922) trat eine Polyurie nach Hypophysenexstirpation ohne Hirnverletzung erst nach Tuberstich auf. Die Änderung der Kohlehydrattoleranz und die Genitalatrophie sind nach ihnen im wesentlichen eine Folge der Verletzung des Zwischenhirns. Ricaldoni

(1922) sah einen Infantilismus vom hypophysären Typus, der sich bei der Sektion als ein Sarkom im dorsalen Teil des Sehhügels, besonders rechts, mit Kompression des Balkens und des Corpus striatum rechts herausstellte, während die Hypophyse nur kleine Blutungen im Hinterlappen zeigte. Die Resultate, die so deutlich auf das Zwischenhirn hinweisen, stehen allerdings vereinzelt da.

Santangelo (1923) schließt aus zwei Fällen von postencephalitischer Fettsucht, daß encephalitische Herde in den vegetativen Zentren des Zwischenhirns eine Fettsucht beziehungsweise eine leichte Polyurie erzeugen können. Da er aber auch eine Ausdehnung der Encephalitis auf die Hypophyse annimmt, kann man seine Argumente nicht als beweisend im Sinne der Zwischenhirntheorie auffassen.

Houssay und Hug (1923) hatten mit der Verfütterung von Hypophysensubstanz bei ektomierten Tieren keinen Erfolg, als sie versuchten, die auftretenden Wachstumsstörungen zu beheben. Diese Erfolglosigkeit brachte sie zu der Annahme, daß als Ursache für die Exstirpationsfolgen die Zerstörung der umliegenden Hirnteile maßgebend wäre. Im Kontrollversuch zerstörten sie die infundibulohypothalamische Region ohne Exstirpation der Hypophyse. Gegen ihre Erwartung trat keine Wachstumsstörung ein. Dieser Versuch dürfte gegen eine Zwischenhirntheorie sprechen. In gleicher Richtung laufen die Ergebnisse der Versuche, die Houssay zusammen mit Rubio (1923) anstellte. Sie fanden nämlich, daß Hypothalamusverletzung auch Polyurie erzeugte, wenn die Nieren entnervt waren. Der Schluß lag nahe, dies auf den Wegfall einer hormonalen Hemmung durch die Hypophyse zu beziehen. Das wurde durch das Auftreten einer Polyurie nach Hypophysenexstirpation bei entnervter Niere bestätigt. Camus und Gournay (1923) kamen zu den gleichen Ergebnissen.

Leschke machte auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (1922) den Vorschlag, anstelle des Kampfes: Hypophyse oder Zwischenhirn die fruchtbarere Betrachtungsweise: Hypophyse und Zwischenhirn anzuwenden. Biedl behauptet (1922), daß in der Regio subthalamica ein Stoffwechselzentrum vorhanden sei, dessen gleiche Wirkungsweise wie der angebliche Zwischenlappen ihn zu der Frage veranlassen, ob es sich nicht beim Zwischenlappen um eine „Hormondrüse“ des Stoffwechselzentrums handele.

Die anatomischen Untersuchungen brachten das Zwischenhirnproblem einen Schritt weiter. So wies Pines (1925) ein

Nervennetz des Vorderlappens nach, das vom Plexus caroticus abstammt und angeblich sekretorisch sein soll. Der Zwischen- und Hinterlappen werden nach ihm aus einer Kerngruppe versorgt, die lateral am Boden des dritten Ventrikels, etwas oberhalb und hinter dem Chiasma opticum, liegen soll. Offenbar ist diese Gruppe mit dem Nucleus supraopticus identisch. Collin (1925) referiert Anastasio Vergara Espino, der zwei Zentren fand: einen umfangreichen Kern direkt über dem Chiasma opticum, den er als centre diencéphalique antérieur bezeichnet, und einen accessorischen. Die efferenten Fasern sollen zum Infundibulum, in den Hypophysenstiel, zur Neurohypophyse gehen. Stengel (1926) fand im Hinterlappen keine Ganglienzellen. Als Ursprung der Fasern sah er bei Hunden und Katzen erstens kleine, median am Boden des dritten Ventrikels gelegene Zellen, zweitens eine paarige, im vordersten lateralen Teil des Tuber cinereum befindliche Zellgruppe, die nicht dem Nucleus supraopticus entspricht, drittens den Nucleus supraopticus und viertens eine medial dem Tractus opticus anliegende Gruppe. Greving (1928) beschrieb eine Faserverbindung zwischen dem engmaschigen Fasergeflecht des Hinterlappens und dem Nucleus supraopticus, deren Bedeutung ihm zunächst unklar ist, die ihm aber Aussicht auf Vereinigung der beiden sich bekämpfenden Theorien zu geben scheint. Diese Faserverbindung nennt er Tractus hypophyseosupraopticus. In einer späteren Veröffentlichung beschreibt er die Fortsetzung dieses Tractus, und zwar erhält der Nucleus supraopticus Fasern aus dem Höhlengrau des dritten Ventrikels, die aus dem Nucleus paraventricularis stammen. Diese Verbindung benennt er Tractus paraventriculocinereus. Nach ihm besteht das nervöse Regulationssystem der Hypophyse also aus: Nucleus paraventricularis-Tractus paraventriculocinereus-Nucleus supraopticus-Tractus hypophyseosupraopticus. 1928 hält er die Bezeichnung eines Zwischenhirn-Hypophysensystems für angebracht.

Mogilnitzky (1928) bestrahlte die Hypophysen von Hündinnen mit Röntgenstrahlen. Es erfolgten neben einer Atrophie der Drüsenzellen und Gliawucherungen im Hinterlappen atrophische Veränderungen im Nucleus supraopticus und im Tuber cinereum. Er nimmt an, daß die degenerativen Veränderungen im Zwischenhirn als retrograd zu betrachten sind. Sato (1928) fand, daß die uteruswirksame Substanz der Hypophyse zwar nach Exstirpation des Organs verschwand, aber ebenso nach Trepanation, um nach einigen Tagen wieder zu erscheinen. Als Test benutzte er Ratten. Er schließt daraus,

daß das normale Tuber cinereum zwar schon uteruswirksame und diuresehemmende Substanzen habe, diese aber im wesentlichen in der Hypophyse gebildet werden, während nach Exstirpation der Hypophyse vermehrte Bildung dieser Stoffe im Tuber cinereum stattfinde. Trendelenburg (1928) kontrollierte und bestätigte Satos Versuche. Er spritzte Tuber cinereum-Extrakt und erreichte diuresehemmende Wirkung. Die Tuberextrakte hypophyseoektomierter Tiere hatten nach ihm stärker hemmende Wirkung auf die Diurese als die normaler Tiere. Er glaubt mit Houssay und Rubio, daß die durch Zerstörung des Tuber cinereum hervorgerufene Harnflut nicht nervösen Ursprungs sei.

Schwer zu deuten, aber vielleicht in diesen Zusammenhang gehörig, sind die von Jakob (1923) bei einem Fall von Simmondsscher Kachexie beschriebenen Hirnbefunde: diffuse, über die ganzen grauen Bezirke sich erstreckende, uncharakteristische Veränderungen der Ganglienzellen, Gliawucherungen, Niederschlagsherde in der Großhirnrinde, Verödungsherde in der dritten und vierten Rindenschicht etc. bei gleichzeitiger fibröser Entartung des Vorderlappens. Der im neurologischen Teil näher beschriebene Fall Morgensterns könnte vielleicht auch in Beziehung zum Zwischenhirn gesetzt werden.

So verwirrend auch die Fülle der Experimentalergebnisse und Ansichten sein mag, so ist doch deutlich ein Fortschritt in Bezug auf die Klärung dieses Fragenkomplexes festzustellen, wenn man die Linie von der ersten Fragestellung Aschners „Hypophyse oder Zwischenhirn“ über Leschkes Formulierung „Hypophyse und Zwischenhirn“ zu den entscheidenden morphologischen Ergebnissen der letzten Jahre verfolgt. Es geht daraus hervor, daß die Hypophyse nicht als ein selbständiges Organ zu betrachten ist, sondern daß sie wahrscheinlich durch nervöse Verbindungen dem Zwischenhirn untergeordnet oder, wenn man es vorsichtig formulieren will, parallel geschaltet ist. Das Zwischenhirn ist eventuell ein Steuerungsorgan für die Hypophyse, die ihrerseits auf hormonalem Wege die Reize fortpflanzt. Bei Wegfall der Hypophyse kann das Zwischenhirn zum Teil einspringen (Trendelenburg, Sato), zum Teil ist die Hypophyse nicht ersetzbar, z. B. bei ihrem Einfluß auf das Körperwachstum als selbständiges Organ zu betrachten. Die einheitliche Lösung des Hypophysenproblems ist wahrscheinlich nur von einer gemeinsamen Betrachtung von Hypophyse und Zwischenhirn und deren Funktionen zu erwarten.

II. Dysfunktionen der Hypophyse und ihre theoretische Auswertung.

Die experimentellen Ergebnisse zur Erforschung des Hypophysenproblems werden ergänzt durch die empirischen Ergebnisse der menschlichen Pathologie und Therapie, obwohl es auch auf diesem Wege bis heute noch nicht gelungen ist, zu einer einheitlichen Auffassung über die Funktion der Drüse und ihrer Bestandteile zu kommen.

Am klarsten ist der Zusammenhang zwischen dem Vorderlappenadenom und dem Krankheitsbild der Akromegalie, der zuerst von Pierre Marie (1891) erkannt wurde. Im Vordergrund des klinischen Krankheitsbildes steht hier das pathognomonische abnorme Spitzenwachstum an Gesicht und Extremitäten, das mehr auf einem Weichteil-, weniger auf Knochenwachstum beruht. Den pathologisch-histologischen Befund beherrscht das eosinophile Adenom des Vorderlappens. Außer den Tumorerscheinungen des allgemeinen Hirndrucks und den besonders bei Hypophysentumoren auftretenden Augensymptomen (siehe neurologischer Teil) finden sich ziemlich konstant Störungen der Sexualtätigkeit (Aufhören der Menses bei Frauen, der Potenz beim Mann) und häufig Glykosurie (nach Borchardt [1908]). Bei der Untersuchung des Salzstoffwechsels wurde ziemlich einheitlich Retention von Phosphor und Calcium gefunden, während über Chlor widersprechende Ergebnisse vorliegen. Für den Gesamtstoffwechsel behauptet Magnus-Levy (1895) eine Steigerung; Salomon (1904) berichtet dagegen über Fälle, in denen er nicht verändert war. Magnus-Levy weist darauf hin, daß die Stoffwechselveränderungen an Basedow erinnerten (Schweiße, Glykosurie), während nach Pineles bei Akromegalie häufig myxödemartige Symptome vorkommen sollen. Daraus ließe sich der Schluß ziehen, daß es sich bei den Fällen mit Stoffwechselsteigerung um mit Basedow kombinierte Krankheitsbilder gehandelt haben könnte.

Untersuchungen von Benda (1901) und Fischer (1910) beweisen, daß die Akromegalie nur bei einer bestimmten Form des Hypophysentumors, nämlich dem eosinophilen, entsteht. Daraus ergeben sich wichtige Folgerungen für die Drüsenfunktion. Marie hatte den Vorderlappentumor als destruktiven Prozeß und die Krankheit als Folge des Ausfalls

des Vorderlappens gewertet. Benda kommt dagegen, auf Grund seiner histologischen Befunde, zu einer Bestätigung der Tamburinischen Theorie, die die Akromegalie auf einen Hyperpituitarismus bezieht, wenn er auch den zweiten Teil dieser Theorie vom Hypopituitarismus ablehnt. Er behauptet weitergehend, daß die Hypersekretion in engem Zusammenhang mit der Vermehrung der eosinophilen Zellen stehe. Diese sollen normalerweise ein Sekret produzieren, das bei übermäßiger Produktion im Fall des Adenoms die Akromegalie verursache. Dagegen bringt Cagnetto (1904 und 1907) den Einwand, daß es sowohl eosinophile Tumoren ohne Akromegalie wie Akromegalie bei Vorderlappentumoren ohne eosinophile Zellen gebe. Die Löwensteinschen Befunde (1906) von der Häufigkeit der Hypophysenadenome mit und ohne eosinophile Zellen jenseits der vierziger Jahre könnten Cagnetto stützen, aber eine zellige Vermehrung muß ja nicht immer ein Zeichen gesteigerter Funktion sein, und Fischer bringt dazu das Gegenargument, daß ein Hyperpituitarismus durch andere innersekretorische Vorgänge ausgeglichen werden könne. Akromegale Erscheinungen ohne Tumor sollen nach Erdheim (1910) auf die Rachendachhypophyse bezogen werden, die von den älteren Untersuchern häufig vernachlässigt wurde.

Der Fall von Erdheim, der neben einem eosinophilen einen basophilen Tumor zeigte, und die Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse, die hauptsächlich die chromophoben Hauptzellen betreffen, dabei aber klinisch mit akromegalieähnlichen Veränderungen einhergehen, zwingen zu einer Modifikation von Bendas Auffassung: Die eosinophilen Zellen sind nicht als einzige sezernierende Elemente des Vorderlappens anzusprechen. In manchen Fällen von Akromegalie ohne Vergrößerung der Hypophyse konnte Benda eine Vermehrung der eosinophilen Zellen nachweisen. Allerdings gibt es einige Fälle, bei denen ein Adenocarcinom gefunden wurde, das aber wiederum eventuell aus einem Adenom hervorgegangen sein kann.

Der Riesenwuchs, bei dem oft ein Hypophysenadenom und röntgenologisch eine Vergrößerung der Sella turcica als Ausdruck der Drüsenvergrößerung zu finden sind, wurde von Brissaud (1896) als Akromegalie der Wachstumsperiode bezeichnet. Und zwar behauptet er, daß bei einem Hypophysenadenom vor Abschluß des Skelettwachstums Riesenwuchs, nach Abschluß des Skelettwachstums Akromegalie auftrete, während die infantile Akromegalie nach ihm in der

Übergangszeit entsteht. Sternberg (1897) fand, daß 40% der Riesen akromegal und 20% der Akromegalen Riesen wären. Die Fälle von Frühakromegalie vor Abschluß der Pubertät (Salles zweieinhalbjähriges Kind), sprechen dafür, daß es sich doch um zwei voneinander abgrenzbare Krankheitsbilder handelt. Petényi (1922) und Biedl betonen die Rolle, die die verschiedenen Bestandteile der Vorderlappenadenome wahrscheinlich dabei spielen. Die Erfolge der Operationen und neuerdings der Röntgenbestrahlung haben die Bedeutung des Vorderlappentumors endgültig sichergestellt.

Die Fröhlichsche Dystrophia adiposogenitalis, deren klinische Hauptmerkmale Genitalatrophie, mangelnde Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale und pathologische Fettablagerungen sind, hat die verschiedensten Erklärungen gefunden, die sie sogar nicht immer in Zusammenhang mit der Hypophyse brachten, sondern zum Teil eine primäre Genitalatrophie, etwa in der Art eines Eunuchoids, annahmen. Beschränken wir uns auf die hypophysären Theorien und lassen auch die Konstruktion Stradas, es handele sich um eine pluriglanduläre Affektion, fallen, so bleibt noch die Schwierigkeit einer Lokalisation eines histologisch näher zu bestimmenden Prozesses in einem der Drüsenbestandteile. Nach Pick ist ein solches pathologisch-anatomisches Substrat nicht vorhanden.

Nach Gottlieb können Tumoren oder destruktive Prozesse jedes der Drüsenteile und des benachbarten Hirnteils dieses Krankheitsbild erzeugen. Er hält dabei die Störung der Sekretbildung oder der Abgabe im Vorderlappen für den gemeinsamen Faktor.

Pende (1911) und Fischer nahmen dagegen eine Schädigung des Hinterlappens an. Allerdings fand Karl Fischer später dazu, nicht einen Hinterlappenausfall anzunehmen, sondern in der Störung der Sekretbahn das wesentliche Moment zu sehen.

Biedl sieht in dem Ausfall des Zwischenlappensekretes die Ursache der Krankheit und will dadurch gleichzeitig die Kombinationsformen zwischen Akromegalie und Fröhlichscher Krankheit erklären, die dadurch entstehen sollen, daß das Akromegalie verursachende Vorderlappenadenom durch Druck weiter auch den Zwischenlappen schädige, dessen Ausfall dann den Fröhlichschen Symptomenkomplex verursache.

Erdheim hat das Problem dadurch erweitert, daß er behauptete, es gäbe eine cerebrale Adipositas ohne Hypophysenbeteiligung. Biedl führt dazu drei Fälle an, die neben

den typischen Symptomen Fröhlichs bestimmte kongenitale Mißbildungen aufweisen, in allen drei Fällen Retinitis pigmentosa und Hemmung der geistigen Entwicklung, in zwei Fällen (bei zwei Geschwistern) Polydaktylie, und bei dem einen Patienten außerdem noch eine Atresia ani. Röntgenologisch war in allen diesen Fällen ein Hypophysenbefund nicht zu erheben. Bardet hatte das gleiche Krankheitsbild beschrieben, als Ursache aber eine intrauterine Hypophysenläsion angenommen. Biedl glaubt, aus dem Fehlen der Hypophysenbefunde (da auch keinerlei sonstige Hirntumorerscheinungen beobachtet wurden), auf eine primäre Entwicklungshemmung des Zwischenhirns schließen zu müssen, die ein der Fröhlichschen Krankheit sehr ähnliches Bild verursache und außerdem mit Hemmung der geistigen Entwicklung, angeborenen Mißbildungen und Schädeldeformität einhergehe.

Auch für die Fälle von hypophysärer Fettsucht nimmt Biedl eine Beteiligung des Zwischenhirns an. Bailey sieht im Zwischenhirn sogar den ausschlaggebenden Faktor.

Ein weiteres Krankheitsbild, das wie ein Negativ des Fröhlichschen anmutet, wird durch eine pathologisch-anatomisch noch kaum von dessen Substrat abzugrenzende Veränderung verursacht: Die Simmondssche Kachexie. Simmonds (1914) beschrieb eine progressive Kachexie bei destruktiven Prozessen verschiedenster Provenienz, wie z. B. Tuberkeln, syphilitischen Granulomen, Embolien. Der erste Fall, den er beschrieb, war der einer 46jährigen Frau, die nach einer vor zehn Jahren überstandenen Sepsis post partum amenorrhoisch geworden war, und bei der sich in den letzten Jahren eine zunehmende Kachexie herausgebildet hatte. Bei der Sektion fehlte der Hinterlappen völlig, die Pars intermedia bestand nur aus kleinen Cysten und der Vorderlappen aus einigen epithelialen Strängen zwischen Bindegewebe. Simmonds schilderte später noch zwei Fälle, die innerhalb von neun beziehungsweise achtzehn Jahren im Anschluß an eine Geburt über das Bild einer Kachexie ad exitum kamen. Schlagenhaufer (1916) fand bei einer 27jährigen abgemagerten, amenorrhoischen Frau eine Tuberkulose des Infundibulums, der Neuro- und Adenohypophyse. Schäfer (1922) sah bei einer 22jährigen, 36 kg schweren Frau eine Lues des Vorder- und Hinterlappens und des Hypophysenstiels. Reiche (1927 und 1930) glaubt, daß in einzelnen Fällen die Kachexie in schleichender Form verlaufe, und berichtet über einen Fall, bei dem der Tod erst im 67. Lebens-

jahr eintrat. Das Auftreten der Kachexie im Anschluß an große Blutverluste läßt ihn daran denken, daß lokale Thrombosen der Hypophysenarterien die Ursachen für die Kachexie seien. Knauer (1928) hält abortive Fälle für möglich. So betrachtet er Amenorrhoe in Kombination mit Haarausfall als Folge eines teilweisen Vorderlappenschwundes. Bostroem (1931) gibt als Ursache für den Untergang des Vorderlappens eine Sklerose der Hirnbasisgefässe an.

Bei den vergleichenden Betrachtungen mit den Exstirpationsversuchen scheint für das Zustandekommen der Simmondsschen Kachexie mit Berblinger (1932) der Ausfall des Vorderlappens das Wesentliche zu sein.

Auch der hypophysäre Riesenwuchs findet sein Gegenstück in einer durch dieses Organ verursachten Erkrankung, der Nanosomia pituitaria, die Erdheim (1908) in eine congenita, infantilis und tarda einteilt. Nach ihm ist sie eine Folge einer Hypofunktion des Organs. Er bezog die meisten Fälle von Paltaufschem Zwergwuchs auf einen Hypophysentumor. Biedl wies zuerst darauf hin, daß entsprechend der Theorie von den wachstumsfördernden Eigenschaften des Vorderlappens bei dessen Ausfall Zwergwuchs zu erwarten wäre. Simmonds (1919) bestätigte die Biedlsche Auffassung durch Publikation eines Falles, der bei der Sektion als Hauptbefund eine Atrophie des Vorderlappens aufwies. Peritz sah eine infantile Zwergin, bei der die Hypophyse völlig fehlte. Priesel (1927) beobachtete bei einem 91 jährigen Zwerg neben einem normalen Hinterlappen cystische Entartung des Zwischen- und völliges Fehlen des Vorderlappens. E. J. Kraus (1919) berichtet über eine 27 jährige Zwergin mit Fettsucht, genitaler Unterentwicklung und gut ausgeprägten sekundären Geschlechtsmerkmalen, deren kleine Hypophyse Hypoplasie des Hinterlappens und Verarmung des Vorderlappens an eosinophilen Zellen aufwies. Er glaubt, daß der Mangel an eosinophilen Zellen die Knorpelwucherungen hemme, während die weiteren Vorgänge der Ossifikation, also auch der Epiphysenschluß, normal verliefen. Biedl (1922) sieht in diesem Falle eine Kombination mit Dystrophia adiposogenitalis. Er berichtet außerdem über einen Zwerg mit normaler Intelligenz bei infantilem Habitus, fehlendem Hodendescensus und mangelnder Behaarung, der röntgenologisch eine Verkleinerung und Abflachung der Sattelgrube aufwies. Er betrachtet den hypophysären Zwergwuchs als Wachstumshemmung auf einer bestimmten Entwicklungsstufe und erklärt den Hypogenitalismus mit dem

Stehenbleiben des Genitale auf dieser frühen Entwicklungsstufe. Die Fälle mit ausgesprochener allgemeiner Fettsucht betrachtet er als Kombinationsformen mit der Fröhlichschen Krankheit. Der Entwicklungshemmung soll eine frühzeitige Involution entsprechen. Diese Auffassung soll durch die Erfolge der Organotherapie gestützt werden.

Nach Berblinger sind hypophysäre Zwerge charakterisiert durch einen universellen Infantilismus bei einer dem wirklichen Lebensalter entsprechenden Intelligenz.

Brugsch beschrieb als erster (1927) als Akromikrie ein Krankheitsbild, das in vielen Zügen als Gegenstück der Akromegalie bezeichnet werden kann. Es besteht nach ihm aus Aufhören der Menstruation, Haarausfall, Kopfschmerzen, Durst, Akrocyanose, Rarifizierung der Fingerknochen. Ballmann sah (1928) einen 28jährigen Patienten mit Weichteil- und Knochenatrophie und Cyanose der Akra, die er auf eine Störung im Mittelhirn und Zwischenlappenapparat zurückführt. Rosenstern sah (1928) einen ähnlichen Fall. Nach Parhon (1929) und Mitarbeiter soll mit der Akromikrie eine Mikrocephalie vergesellschaftet sein. Berblinger glaubt, ätiologisch eine Partialinsuffizienz des Vorderlappens annehmen zu können.

Neben der Dystrophia adiposogenitalis und der Akromegalie werden häufig Störungen der Harnsekretion beobachtet, die in Änderung der Harnmenge, der Konzentration und des spezifischen Gewichtes bestehen. Veil (1918) teilt dieses Diabetes insipidus genannte Krankheitsbild in zwei Formen ein: Hyperchlorämische, mit Hyperosmose des Blutes einhergehende Form und hypochlorämische mit Hyposmose, die auf verschieden hohe Dosen Pituitrin reagieren. Die günstigen Erfolge mit Pituitrin, die zuerst von von den Velden (1913) beobachtet wurden, lassen an eine Insuffizienz der Drüse denken. Nach Poulsson (1930) soll das Neurohypophysensekret an der Niere sekretionshemmend angreifen. Nach Camus und Roussy liegt aber das Wasserhaushaltszentrum im Zwischenhirn. Seit Grevings Untersuchungen könnte man allerdings die nach Hypothalamusstich (Bailey und Bremer) auftretende Harnflut als Folge einer nervösen Degeneration der das Zwischenhirn mit der Hypophyse verbindenden nervösen Bahnen betrachten.

Für den Diabetes insipidus wie für die Fröhlichsche Krankheit scheint die Möglichkeit einer endgültigen Lokalisation erst gegeben, wenn das Hypophysen-Zwischenhirn-

problem weiter geklärt ist. Hingegen ist die Akromegalie mit ziemlicher Sicherheit im Vorderlappen zu lokalisieren, und auch die anderen angeführten Krankheitsbilder scheinen vom Vorderlappen, allerdings zum Teil gleichzeitig auch von den anderen Drüsenanteilen, ihren Ausgang zu nehmen.

III. Neurologische Beziehungen.

Auch die Auffassung von den neurologischen Nebenwirkungen der Hypophysenerkrankungen hat in den Jahren seit 1900 eine wesentliche Bereicherung erfahren.

Der neurologische Befund bei Hypophysenerkrankungen kann allgemeiner und lokaler Natur sein. Die Tumoren insbesondere verursachen Druckerscheinungen wie jeder andere Hirntumor auch, die aber wegen ihrer Lokalisation verhältnismäßig charakteristisch sind. In manchen Fällen neurologischer Befunde bei Hypophysenerkrankungen ist die Entscheidung, ob es sich um ein lokales oder um ein hormonal bedingtes Symptom handelt (Über- oder Unterfunktion der Drüse), sehr schwierig, im einzelnen klinischen Fall oft sogar unmöglich.

Bei Tumoren der Hypophyse kommen auf Grund der nahen örtlichen Beziehungen zum Tractus opticus außerordentlich häufig Augenstörungen vor. An erster Stelle ist hier die bitemporale Hemianopsie zu nennen, die fast pathognomonisch für diese Art Hirntumor ist. So beschreiben Josefson (1915), Renzi (1915), Fehr (1916), Hirsch (1918 und 1922), Amat (1921), Lohmann (1921), Stella (1921), Carlotti (1922), Casper (1925), Bruner (1925), Terrien (1926), Bourguet und de Saint-Martin (1926), Biringer (1929) bitemporale Hemianopsien als Folge von Hypophysentumoren beziehungsweise Hypophysengangscysten.

Hirsch fand unter dem großen Material von 68 Fällen in 84% temporale Hemianopsien, davon ein Drittel bitemporale Hemianopsien.

Biringer sah bei 14 Akromegalen 2mal temporale Hemianopsie.

Neben diesen hauptsächlich auftretenden Augensymptomen wurde eine große Reihe anderer, das Auge betreffender Störungen beschrieben.

Hirsch beobachtete unter seinem Material 7 % Tractuslähmungen, 11 % zentrale Skotome, 89 % primäre Opticusatrophien, 9 % Stauungspapillen, 7 % Augenmuskellähmungen.

Biringer fand neben der temporalen Hemianopsie 1 mal doppelseitige Amaurose, 1 mal homonyme Hemianopsie, 1 mal konzentrische Gesichtsfeldeinengung, 1 mal zentrales Skotom, 5 mal einfache Opticusatrophie, 1 mal Neuritis nervi optici und 2 mal postneuritische Atrophie. Nach Biringer beginnen die infolge eines Hypophysentumors auftretenden Sehstörungen meist einseitig als relatives Skotom in der temporalen Gesichtsfeldshälfte.

Siegrist (1921) bringt einen besonders instruktiven Fall, bei dem der Hypophysentumor die beiden Sehnerven förmlich in eine Zange genommen und durchgequetscht hatte, so daß man an der Quetschungsstelle tiefe Rinnen und völligen Schwund der nervösen Substanz bis auf dünne Bindegewebszüge vorfand. Dieser Fall dürfte in extremer Weise den Entstehungsmodus der oben genannten Augenstörungen zeigen. Die Tatsache, daß nach Operationen beziehungsweise Entlastungen die Augensymptome sich in vielen Fällen (Renzi, Hirsch, Benkers, Anton [1916] usw.) besserten, ist beweisend dafür, daß es sich bei diesen Symptomen allein um Folgen der lokalen Druckwirkung handelt.

Schweinitz (1923) glaubt allerdings, als Ursache für zentrale Skotome toxische Produkte der Tumoren annehmen zu können, die auf dem Wege des Liquors in die Opticusscheiden gelangten, bleibt aber einen schlüssigen Beweis schuldig.

Nach dem Opticus ist von den Hirnnerven der Oculomotorius am häufigsten beteiligt, was ebenfalls zwanglos aus den örtlichen Beziehungen hervorgeht (Hirsch).

Nemlicher und Epstein (1928) beschreiben einen Fall, bei dem es sich wohl um Schädigungen des 2. und 3. Hirnnerven handelt. Neben einer erheblichen doppelseitigen Amblyopie mit totaler Opticusatrophie war die konsensuelle Pupillenreaktion beiderseits erheblich lebhafter als die direkte. An manchen Tagen war sie vorhanden, während die direkte völlig fehlte. Zur Erklärung dieses merkwürdigen Verhaltens glauben die Autoren, eine partielle Kreuzung der pupillomotorischen Fasern im Chiasma op-

ticum annehmen zu müssen. Die kreuzenden direkten Fasern seien durch den Tumor geschädigt, die ungekreuzten konsensuellen vom Tumor verschont worden.

Terrien (1922) bringt Augenbefunde, die nicht ohne weiteres lokal erklärbar sind, nämlich Alopecien der Augenbrauen, Iridocyclitiden, im Frühjahr auftretende Hemeralopie und Pigmentdegenerationen der Netzhaut. Auch der Olfactorius und die übrigen Hirnnerven werden manchmal durch Hypophysentumoren geschädigt.

Herzog (1928) untersuchte 33 Fälle von Hypophysentumoren auf Störungen des Geschmack- und Geruchsinns. Von diesen 33 hatten 9 schwere Störungen des Geruch- und Geschmacksinns, von denen 3 völliges Fehlen des Geruchs bei erhaltenem Geschmack, 5 gestörten Geschmack bei erhaltenem Geruch und 1 Fall Störung beider Sinne zeigten. Die Geruchsstörung kommt als Allgemeinsymptom häufig vor. Die beiderseitige Ausbildung der Geschmacksstörung spricht nach Herzog gegen eine Kompression. Für eine zentrale Störung spricht das Ausbleiben einer Schädigung des 5., 7. und 9. Hirnnerven. Er hält daher eine Läsion im Gyrus hippocampi für die Ursache dieser Störungen.

Terrien (siehe oben) rechnet Riechstörungen sogar zu den Frühsymptomen bei Hypophysentumoren.

Kollants (1904) beobachtete bei einem Sarkom der Hypophyse Abducenslähmung, Ptose, Oculomotoriusparese, rechtsseitige Accessoriuslähmung, Paralyse des rechten Stimmbandes, Beeinträchtigung des Geruchs. Allerdings dürften diese Erscheinungen nicht allein auf die Hypophyse bezogen werden, da die Patientin, die diese Symptome zeigte, außerdem eine Lues hatte.

Der von Wodak (1929) erwähnte Fall von Nystagmus bei einem cystischen Hypophysentumor zeigt die Mannigfaltigkeit und differentialdiagnostischen Schwierigkeiten dieses Krankheitsbildes.

Worster-Drought (1927) beschreibt einen Patienten, der vierzehn Tage nach einem Sturz Kopfschmerzen, Schwindel, Doppeltsehen und eine linksseitige Facialisparese bekam. Röntgenologisch war eine Vergrößerung der Sella turcica festzustellen, außerdem waren deutliche akromegale Symptome vorhanden; schließlich kam noch eine leichte Parese des Trigeminus auf derselben Seite hinzu. Worster nimmt an, daß eine Blutung aus einem Hypophysentumor als Folge des Traumas dieses Krankheitsbild verursacht habe.

Bei den Lähmungen am peripheren Nervensystem bei Hypophysenerkrankungen ist es schwierig zu entscheiden, ob es sich um Druckwirkungen infolge des allgemeinen Hirndrucks oder um hormonale Fernwirkungen handelt.

Kahlmeter (1915) beschreibt 3 Fälle von Hypophysentumoren, die während eines Teils ihres Verlaufes eine Tabes beziehungsweise Paralyse vortäuschten. Er glaubt nicht, annehmen zu müssen, daß Hypophysentumoren häufiger als andere Hirntumoren Fehlen der Patellarsehnenreflexe und Sensibilitätsstörungen hervorrufen. Dagegen glaubt er das für die Pupillenstarre, die Augenmuskellähmungen, vielleicht auch für die psychischen Störungen und die Impotenz. Er hält den von Oppenheim (1914) geprägten Begriff der hypophysären Tabes für gerechtfertigt.

Meggendorfer (1916) schreibt über die Vortäuschung verschiedener neurologischer Erkrankungen durch Hypophysentumoren.

Hess demonstrierte eine Akromegalie mit Störungen des Temperatursinns der oberen und spastischer Parese der unteren Extremität.

Breyman und Steinhaus (1906) berichten über einen Fall von Hypophysentumor, der ein halbes Jahr vorher vorübergehend taub gewesen war und seit vier Wochen eine Hemiplegia alternans vom Weberschen Typus hatte.

Starck (1908) sah bei einem seit fünf Jahren erkrankten Patienten, der einen karzinomatösen Tumor der Hypophyse hatte, Hyperalgesien am ganzen Körper, Spasmen und Kontrakturen der Beine; bei einem anderen Hypophysentumor Abducenslähmung, Unsicherheit des Ganges, rechtsseitige Hemiparese und Ciliarneuralgien.

Lhermitte (1910) fand bei zwei klinisch und anatomisch typischen Fällen von multipler Sklerose ausgesprochene Hypertrophie der Hypophyse. Aus diesen vereinzelten Fällen kann natürlich kein Schluß auf die Ätiologie der multiplen Sklerose gezogen werden.

Die bisher erwähnten neurologischen Krankheitsbilder sind, mit Ausnahme der Augenbefunde, keineswegs typisch für Tumoren der Hypophyse. Sie lassen auch keine Schlüsse auf bestimmte Ausfallserscheinungen beziehungsweise Funktionen der Hypophyse zu.

Es ist interessant, die besonders von Pribram (1920), Kopf (1925) und Bloch (1927) beschriebenen Fälle von

Raynaudscher Gangrän bei hypophysären Erkrankungen zu betrachten, die einen sehr hübschen Beitrag zu den experimentellen Ergebnissen der Hypophysenforschung liefern.

Pribram berichtet über einen 42jährigen Mann mit klinisch nachgewiesenem Hypophysentumor, dessen Kapillarspasmen und Raynaudsche Gangrän sich auf Hypophysin besserten.

Bloch schildert therapeutische Erfolge beim Raynaud einer Jüdin, die hypophysäre Züge in der Vorgeschichte hatte, mit Hypophysin.

Kopf heilte beziehungsweise besserte 3 Fälle von Raynaud, von denen einer eine beträchtliche Verbreiterung und Vertiefung der Sella turcica und Abflachung der Processus clinoidei posteriores aufwies. Bei den anderen beiden Fällen erwähnt er nichts von hypophysären Erscheinungen. Die Tatsache, daß bei einem weiteren Falle sich Pernionen besserten, läßt ihn die Frage aufwerfen, ob nicht überhaupt lokale Gefäßstörungen, wie z. B. Pernionen, in vasomotorischen Störungen begründet und deren Ursachen in der Hypophyse zu suchen seien. Wenn es auch zu weit gehen würde, diese Frage zu bejahen, so sprechen doch die therapeutischen Erfolge mit Hypophysenpräparaten dafür, daß ein Teil der Fälle von Raynaud beziehungsweise sonstigen peripheren Kreislaufstörungen als mit bekannter Ätiologie von den übrigen abzutrennen und den Dysfunktionen der Hypophyse zuzurechnen ist.

Neumann (1916) sah eine starke Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems bei einer Akromegalie.

Ount (1921) stellte in der New York Society of Neurology eine Akromegalie mit Sprenkelung der Haut am ganzen Körper und Gefäßerweiterung, besonders am linken Arm, vor.

Friedman (1921) berichtet über einen 19jährigen hypophysären Zwerg mit stark erhöhtem Blutdruck, den er auf erhöhte Funktion des Hinterlappens bezieht.

Diese 3 Fälle, in Verbindung mit dem oben über Raynaud Gesagten, machen einen Zusammenhang zwischen Hypophyse und vegetativem Nervensystem wahrscheinlich. Dafür sprechen auch die von Morgenstern auf dem 2. psychoneurologischen Kongreß in Leningrad (1924) vorgetragenen pathologisch-anatomischen Befunde, die er bei einem Fall von Dystrophia adiposogenitalis fand: Bindegewebswucherungen in Hals- und Brustganglien. Zwar kompliziert der Morgensternsche Befund die Auffassung

von der Wirkung der Hypophysenstoffe auf die Gefäße. Ohne eine Reihe systematischer Untersuchungen läßt es sich aber nicht entscheiden, ob es sich bei Morgensterns Beobachtungen um einen Einzelfall oder um einen typischen Befund handelt. Wenn das letztere der Fall wäre, müßte man die Gefäßwirkung der Hypophyse anders als bisher zu erklären suchen.

Eine Reihe von Fällen und Untersuchungen macht es wahrscheinlich, daß die Hypophyse in Beziehung zu einigen psychiatrischen Krankheitsbildern wie Epilepsie, Eklampsie, Migräne, Kopfschmerz, Schlafstörungen, Psychosen steht.

Vogt (1908), Redlich (1914), Munson und Shaw (1914), Clark und Pierce (1918), Blumgarten (1921), Weisenburg und Patten (1921), Beverley R. Tucker (1921), J. Taylor Fox (1921), van den Bergh (1921), Löwenstein (1922), Parhon und Briesse (1922), H. Tucker (1923), Stolkind (1926) und Hooker bringen ein reichhaltiges Material von Epilepsien und epileptiformen Zuständen, die in Beziehung zur Hypophyse gesetzt wurden. So behauptet Redlich, daß epileptiforme Anfälle bei Tumoren der Hypophyse beziehungsweise der Hypophysengegend relativ früh, manchmal als erstes Symptom, auftreten. Er hält allerdings eine Hypophysenbeteiligung im Sinne einer endokrinen Wirkung nicht für erwiesen.

Bei Blumgartens Fällen dreier Geschwister, die an einem Dyspituitarismus bis zu einem ausgesprochenen Fröhlichschen Symptomenkomplex litten und dabei Absencen hatten, dürfte es sich, da es die Kinder eines Alkoholikers waren, nicht um hypophysär bedingte Absencen handeln. Clark fand bei rasch wachsenden jungen Männern Petit mal-ähnliche Anfälle, die von niedrigem Blutdruck und vasomotorischen Störungen begleitet waren. Gleichzeitig beobachtete er bei diesen Leuten eine verlangsamte geistige Entwicklung. In leichten Fällen war die Organotherapie von Erfolg. Auch er glaubt nicht, daß die bei der echten Epilepsie zu beobachtenden endokrinen Störungen ursächlich für sie in Frage kommen. Dasselbe nehmen Weisenburg und Patten an, die zu den gleichen Ergebnissen kommen. Lisser und Nixon (1921) hatten therapeutische Erfolge bei Epileptikern mit hypophysären Begleiterscheinungen. Es handelte sich um einen Akromegalen und fünf hypophysäre Fettsüchtige. Bei dreien von diesen gelang es, durch eine kombinierte Hypophysen- und Schild-

drüsenbehandlung eine wesentliche Besserung der Epilepsie zu erreichen.

Beverley R. Tucker versucht eine Einteilung der Epilepsien nach solchen, die mit und solchen, die ohne Beteiligung der Hypophyse einhergehen. Von seinen Fällen blieben unter Hypophysenbehandlung 9 drei Jahre und länger ohne Rezidiv und 4 auch nach Aussetzen der Behandlung ohne Anfälle. Um eine Epilepsie beziehungsweise epileptiforme Anfälle als hypophysenbedingt ansehen zu können, fordert er, daß die Patienten auch sonstige Symptome einer Dysfunktion der Hypophyse zeigen müssen.

Auch Löwenstein, der gewisse Fälle von Epilepsie durch Hypophysenpräparate günstig beeinflussen konnte, zieht daraus denselben Schluß. Van den Bergh glaubt, aus dem gehäuften Auftreten der Anfälle während der Pubertät, Menstruation und Schwangerschaft auf eine Beziehung zu innersekretorischen Störungen schließen zu können, eine Annahme, die er allerdings nicht konkretisiert.

Parhon und Briesse fanden bei 8 Epilepsiefällen 6mal Sklerose der Hypophyse, darunter in 4 Fällen basophile Zellen im Vorderlappen.

Einen wichtigen Schritt weiter führen die Untersuchungen von Altenburger und Stern (1928) über dieses Problem. Sie prüften bei Epileptikern den Gehalt des Liquors an Hypophysenhinterlappensekret. Als Test diente der isolierte Meerschweinchenuterus. Bei Epileptikern fehlte das Hormon in 40 von 79 Fällen, während es bei gesunden Versuchspersonen nur bei 9 von 80 Fällen nicht vorhanden war. Die beiden Verfasser erblicken darin die biologische Bestätigung der Förster schen Annahme, daß die Hypophyse zu den krampfhemmenden Faktoren des Körpers gehöre.

Vor allem die therapeutischen Erfolge erlauben die Annahme, daß man bei einer kleinen Anzahl von Fällen von dyshypophysär bedingter Epilepsie beziehungsweise epileptiformen Zuständen sprechen kann.

Man hat auch an Beziehungen zwischen Hypophyse und Eklampsie gedacht. So glaubt Küstner (1928), daß bei der Eklampsie toxisch wirkende Stoffe im Blute kreisen, die auf eine Dys-, wahrscheinlich Hyperfunktion der Hypophyse hindeuten.

Neben den als Symptom des Hirntumors gedeuteten Kopfschmerzen wird angenommen, daß es Kopfschmerzen als Ausdruck einer Hypofunktion der Hypophyse gibt. So konnte

Schottmüller (1916) bei einer Patientin, bei der Hypophysenzerfall nach Abderhalden nachgewiesen war, Kopfschmerzen durch Hypophysin sofort beseitigen. Martinez Olascoaga (1929) konnte Kopfschmerzen bei 2 Graviden mit akromegalen Symptomen, aber ohne sonstige Zeichen einer Schwangerschaftstoxikose, mit Organopräparaten beseitigen. Harrower (1925) hat Kopfschmerzen und Menstruationsbeschwerden von 100 Frauen mit Hypophysentabletten in Kombination mit Schilddrüsen- und Ovarialpräparaten behandelt und in ca. 50 Fällen wesentlichen Erfolg gehabt. Daraus zieht er den Schluß, daß es einen hypophysären Kopfschmerz gibt.

Chauvet (1926) führt Cephalaea adolescentium auf zu rasches Wachstum der Hypophyse zurück, bei dem durch ein relatives Zurückbleiben der bindegewebigen Hypophysenkapsel eine Spannung entstehe, die den Kopfschmerz auslöse.

Carnot, Caroli und Cachera (1932) sahen Schwinden von Migräneanfällen nach subcutaner Injektion von Hypophysenhinterlappenextrakt. Auch bei Kopfschmerzen war die Wirkung günstig. Die Verfasser erklären sich die Erfolge durch die Wirkung der Hypophyse auf die Hirnvascularisation und den Liquordruck.

Zum Teil ebenso hypothetisch wie die Annahme des hypophysär bedingten Kopfschmerzes ist die hypophysäre Ätiologie verschiedener psychiatrischer und Schlafstörungen, die von verschiedenen Verfassern in dieser Richtung gedeutet werden.

Kahlmeter (siehe oben) und Betti (1922) diagnostizierten Paralyse, während die Sektion Hypophysenerkrankungen ergab.

Proteus (1921) glaubt, sexuelle Perversionen mit fehlerhafter Funktion der Hypophyse in Beziehung setzen zu können.

Weygandt (1921) beobachtete Schwachsinn mit heiterer Verstimmung bei hypophysärer Fettsucht. Das heitere, freundliche Wesen und harmlos erethische Verhalten kontrastierten mit dem schweren Krankheitsbild eines intrakraniellen Tumors. Den Schwachsinn bezieht Weygandt nicht auf die Hypophyse, dagegen die Euphorie und Erregung auf toxische Einflüsse von ihrer Seite. Allerdings findet er in einzelnen Fällen von hypophysärer Fettsucht überdurchschnittliche Intelligenz und ernstes, fast depressives Temperament.

Hönlinger und Stricker (1923) fanden bei einem Plattenepithelkystadenom eine Korsakowsche Psychose; Cuel (1924) sah bei einem Vorderlappenadenom amnestische Symptome, Euphorie und Desorientiertheit. Roubinovitch (1908) sah Verfolgungswahn bei einer Akromegalie. Menninger (1928) versucht in 42 Fällen von verzögerter geistiger Entwicklung, Schizophrenie, Cyclothymie, die somatisch an eine Erkrankung der Hypophyse denken ließen, einen Zusammenhang mit der Hypophyse zu beweisen. Er kommt zu dem Ergebnis, daß eine Einordnung dieser drei Krankheitsbilder als Über- oder Unterfunktion des Vorder- beziehungsweise Hinterlappens nicht möglich sei. Dagegen meint er, daß bei präadolescentem Hypopituitarismus Verzögerung der geistigen Entwicklung, bei postadolescentem Hypopituarismus Schizophrenie und endlich bei späterem Hyperpituitarismus Cyclothymie vorherrschend sei.

Abély, Abély, Couléon und Trillot (1933) versuchen, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen einer rezidivierenden Manie und den bei der Autopsie gefundenen Veränderungen der Hypophyse zu konstruieren. Man fand Hyperämie und Hypertrophie des Vorderlappens, außerdem kleine Adenome und Cysten. In den psychisch freien Intervallen hatten Migräneanfälle und Fettsucht im Vordergrund des Bildes gestanden, die während der manischen Phasen jeweils verschwunden waren. In diesem Fall liegt zwar die Vermutung eines Zusammenhanges zwischen den Hypophysenveränderungen, der manischen Psychose und den übrigen Symptomen nahe, berechtigt aber nicht zu einer Verallgemeinerung.

Fuchs (1906) sah einen Patienten, der an plötzlich auftretenden Bewußtseinsstörungen, nach Art von Dämmerzuständen, litt und einen Hypophysentumor ohne sonstige Symptome hatte.

Soca (1900) beschreibt einen Fall, der sich bei der Sektion als mandarinengroßes Sarkom der Hypophyse herausstellte. Die Patientin zeigte neben Unsicherheit des Gangs, herabgesetztem Visus, Erbrechen und Abnahme der Intelligenz einen sieben Monate dauernden Schlaf, aus dem sie jederzeit für wenige Augenblicke erweckt werden konnte, zuweilen auch spontan erwachte, aber nur, um alsbald wieder einzuschlafen.

McGovern (1932) berichtet über eine Simmondssche Kachexie, die an Schlafanfällen litt.

Salmon (1906) spricht der Hypophyse beim Zustandekommen des Schlafes eine besondere Rolle zu. Da nach ihm in der Hypophysensubstanz Brom enthalten sein soll, übe die Hypophyse schlaferzeugende Einflüsse auf die nervösen Zentren aus. Es sollen bei Leiden, die mit Somnolenz beziehungsweise Schlaflosigkeit einhergehen, anatomische Veränderungen der Hypophyse gefunden worden sein.

Obwohl die beiden vorher erwähnten Fälle zur Stützung einer solchen These herangezogen werden könnten, so sprechen doch dagegen die Untersuchungen von Cloetta, H. Fischer und van der Loeff (1934), nach denen die Entstehung des Schlafes im Zusammenhang mit der Gegend des Infundibulum und einer Erhöhung des Calciumgehalts dieser Hirnregion steht.

Die moderne Hypophysenforschung hat für die erfolgreiche Therapie der neurologischen Krankheiten zweifellos manches geleistet. Die operativen Entlastungen bei hypophysär bedingten Augenerkrankungen, die Hypophysin-Therapie bei peripheren Kreislaufstörungen wie Pernionen und Raynaudscher Krankheit, bei Epilepsie und Petit mal-Anfällen, bei Kopfschmerz und Migräne haben es ermöglicht, Krankheiten erfolgreich anzugehen, die man bis dahin wenig oder gar nicht beeinflussen konnte. Mögen manche dieser Forschungsergebnisse noch mehr oder weniger auf Hypothesen beruhen, manche der Erfolge Zufall sein, so kann doch nicht bestritten werden, daß durch die moderne Hypophysenforschung Wege aufgezeigt worden sind, die der Therapie weitere noch unbekannte Gebiete eröffnen.

Literaturverzeichnis.

I. Experimentelle Physiologie und Pathologie und Theorien der Hypophysenwirkung.

a) Exstirpation.

1. Archangelskij, S., Mediko-biologičeskij čurnal, H. 4, Jg. 1925.
2. Aschner, B., Wiener Klinische Wochenschrift, S. 1730, 1909.
3. Aschner, B., 39. Versammlung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Berlin, 1910.
4. Ascoli, G. und Legnani, T., Bollettino della Società medico-chirurgica di Pavia, 1912.
5. Ascoli, G. und Legnani, T., Münchener Medizinische Wochenschrift, 1914.
6. Bailey, P., Ergebnisse der Physiologie, Bd. 20, 1922.
7. Benda, C., Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin, S. 373, 1900.
8. Berblinger, W., Medizinische Klinik, Nr. 36, 1924.
9. Berblinger, W., Handbuch der Inneren Sekretion, 1932.
10. Berblinger, W., Medizinische Klinik, Nr. 25, 1933.
11. Berkeley and Brain, Bulletin of the Johns Hopkins Hospital, 1894.
12. Biedl, A., Innere Sekretion, 1909.
13. Biedl, A., Physiologie und Pathologie der Hypophyse, Bergmann, Wiesbaden, 1922.
14. Bremer, F., Annales et bulletins de la société royale des sciences méd. et natur. de Bruxelles, Nr. 86, 1923.
15. Camus, J. et Roussy, G., La Presse Médicale, Jg. 30, 1922.
16. Caselli, Reggio Emilia, 1900.
17. Creutzfeldt, H. G., Jahrbuch des Hamburger Staatskrankenhauses 13, 1909.
18. Crowe, S. J., Cushing, H., Homans, J., Quarterly Journal of Experimental Physiology, 2 p. 389, 1909.
19. Cushing, H. W., The Journal of the American Medical Association 53, 1909.
20. Dandy, W. E. and Reichert, F. L., Bulletin of the Johns Hopkins Hospital, Bd. XXXVII, Nr. 1, 1925.
21. Dayton, T. R., Zeitschrift für die gesamte Anatomie 81, 1926.
22. Erdheim, J., Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie 46, 233, 1909.
23. Erdheim J., Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie, Jg. 21, 1926.
24. Exner, A., Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 107, 1910.
25. Exner, A., Zentralblatt für Physiologie 24, 1910.
26. Fichera, G., Lo Sperimentale, 1905.
27. Flesch, M., Versammlung der Nervenärzte, Magdeburg, 1884.
28. Horsley, Sir V. and Handelsmann, The British Medical Journal 2, November 1911.
29. Kohn, A., Münchener Medizinische Wochenschrift 57, 1910.
30. Kraus, E. J., Frankfurter Zeitschrift für Pathologie 35, 1927.
31. Paulesco, Nicholas-C., Journal de Physiologie et de Pathologie générale 9, 1907.

32. Paulesco, Nicholas-C., L'hypophyse du cerveau, Paris, 1908.
33. Pirrone, R., La Riforma Medica, 1903.
34. Plaut, A., Klinische Wochenschrift, Nr. 1, 1922.
35. Plaut, A., Klinische Wochenschrift, Jg. I, Nr. 31, 1925.
36. Reford, L. L. and Cushing, H., Bulletin of the Johns Hopkins Hospital 20, 1909.
37. Sachs E. and Macdonald, M. E., Archives of Neurology and Psychiatry 13, 1925.
38. Schäfer, E. A., Berner Universitätsschriften, Heft 3, 1911.
39. Schönig, A., Frankfurter Zeitschrift für Pathologie 34, 1926.
40. Smith, P. E., Journal of the American Medical Association, Bd. 88, 1927.
41. Thaon, P., Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de biologie 63, April 1907.
42. Tschernikoff, A., Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere, Bd. 212, Heft 2, 1926.

b) Pharmakologie.

1. Agnoli, R., Bollettino della Societá italiana di biologia sperimentale 3, 1928.
2. Aldrich, T. B., American Journal of Physiology 30, 1912.
3. Allen, B. M., Anatomical Record 20, 1920.
4. Atwell, W. I. and Marinus, C. J., American Journal of Physiology 47, 1918.
5. Bayer, G., Endokrinologie 6, 1930.
6. Biedl, A., Physiologie und Pathologie der Hypophyse, Bergmann, Wiesbaden, 1922.
7. Borchardt, L., Zeitschrift für Klinische Medizin 66, 1908.
8. Büngeler, W. und Ehrhardt, K., Klinische Wochenschrift 10, 1931.
9. Bugbee, E. P. and Simond, A. E., American Journal of Physiology 85, 86, 1928.
10. Dresel, K., Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie, 1914.
11. Ehrhardt, K., Archiv für Gynaekologie 132, 1926.
12. Elmer, A. W., Klinische Wochenschrift 9, 1930.
13. Evans and Long, Anatomical Record 21, 1921.
14. Evans and Long, Anatomical Record 23, 1921.
15. Fritz, G., Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere 220, 1928.
16. Gaddum, J. H., Journal of Physiology 65, 1928.
17. Goetsch, E., Bulletin of the Johns Hopkins Hospital 27, 1916.
18. Hofstätter, R., Wiener Klinische Wochenschrift 24, S. 1702, 1911.
19. Hogben, L. T., Proceedings of the Royal Society of Medicine 94, 1923.
20. Hogben, L. T. and de Beer, G. R., Quarterly Journal of Experimental Physiology 15, 1925.
21. Hoskins, R. G., Journal of the American Medical Association 66, 1916.
22. Janssen, S., Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 135, 1928.
23. Juin, G. J., Journal of Physiology 62, 1926.
24. Jungmann, P., Zeitschrift für Klinische Medizin 99, 1924.
25. Kamm, O. und Verschiedene, Endocrinology 12, 1928.
26. Miller, J. L., Archives of Internal Medicine 7, 1911.

27. Miller, J. L., Archives of Internal Medicine 12, 1913.
28. Molitor, H. und Pick, E. P., Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 107, 1925.
29. Noether, P., Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 138, 1928.
30. Oehme, C., Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 9, 1919.
31. Peel, American Journal of Physiology 79, 1926.
32. Putnam, T. J., Teel, H. M. and Benedict, E. B., American Journal of Physiology 84, 1928.
33. Raab, W., Hormone und Stoffwechsel, München, 1926.
34. Schäfer, E. A., Quarterly Journal of Experimental Physiology 5, 1912.
35. Smith, P. E. and Smith, J. P., Anatomical Record 20, 1920.
36. Smith, P. E., American Journal of Physiology 81, 1927.
37. Smith, P. E., Proceedings of Society for Experimental Biology and Medicine 24, 1927.
38. Spaul, E. A., The British Journal of Experimental Biology 1, 1924.
39. Stern, L. und Andere, Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de biologie, Bd. 86, Nr. 14, 1922.
40. Trendelenburg, P., Hormone, Berlin, 1929.
41. Uhlenhuth, E., Proceedings of Society for Experimental Biology and Medicine 18, 1920.
42. Uhlenhuth, E., Endocrinology and Metabolism 1, 1924.
43. Walker, A. T., American Journal of Physiology 74, 1925.
44. Wulzen, R., Journal of Biological Chemistry 25, 1916.
45. Zondek, B. und Aschheim, S., Klinische Wochenschrift, Jg. 6, Nr. 6.
46. Zondek, B. und Aschheim, S., Klinische Wochenschrift, Jg. 6, Nr. 28.
47. Zondek, B. und Aschheim, S., Klinische Wochenschrift 7, 1928.

c) Hypophyse und Zwischenhirn.

1. Aschner, B., Wiener Klinische Wochenschrift, Nr. 27, 1912.
2. Aschner, B., Berliner Klinische Wochenschrift, Nr. 28, 1916.
3. Bailey, P., Ergebnisse der Physiologie 20, 1922.
4. Berblinger, W., Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, Göttingen, 1923.
5. Camus, J. et Roussy, G., Revue neurologique, Jg. 29, Nr. 6, 1922.
6. Camus, J. et Gournay, J. J., Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de biologie, Bd. 10, 1923.
7. Collin, R., Revue française d'endocrinologie, Jg. 3, Nr. 5, 1925.
8. Greving, R., Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Bd. 89, Heft 4—6, 1926.
9. Greving, R., Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, Bd. 104, Nr. 3, 1926.
10. Greving, R., Klinische Wochenschrift, Jg. 7, Nr. 16, 1928.
11. Houssay, B. A. et Hug, E., Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de biologie, Bd. 89, Nr. 19, 1923.
12. Houssay, B. A. et Rubio, H., Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de biologie, Bd. 88, 1923.
13. Jakob, A., Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 246, 1923.

14. Leschke, E., Verhandlung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, 1922.
15. Mogilnitzky, B. N., Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 269, 1928.
16. Pines, J.-L. J., Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, Bd. 100, Heft 1, 1925.
17. Ricaldoni, A., Bulletins et mémoires de la société médicale des hôpitaux de Paris, Jg. 38, Nr. 26, 1922.
18. Santangelo, G., Il Cervello, Jg. 2, Nr. 3, 1923.
19. Sato, G., Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. 131, Heft 1/2, 1928.
20. Smith, C. S., American Journal of Physiology, Bd. 65, Nr. 2, 1923.
21. Smith, P. E., Journal of the American Medical Association, Bd. 88, 1927.
22. Stengel, E., Arbeiten aus dem Neurologischen Institut der Universität Wien, Bd. 28, 1926.
23. Trendelenburg, P., Klinische Wochenschrift 7, S. 1679, 1928.

II. Dysfunktionen der Hypophyse und ihre theoretische Auswertung.

1. Bailey, P. et Bremer, F., Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de biologie 86, 1922.
2. Ballmann, E., Zeitschrift für Konstitutionslehre 13, 1928.
3. Benda, C., Deutsche Medizinische Wochenschrift 27, 1901.
4. Borchardt, L., Deutsche Medizinische Wochenschrift 34, S. 946, 1908.
5. Borchardt, L., Zeitschrift für Klinische Medizin 66, 1908.
6. Bostroem, A., Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 117/119, 1931.
7. Brissaud, E., Bulletins et mémoires de la société médicale des hôpitaux de Paris 13, 1896.
8. Brugsch, T., Medizinische Klinik 23, 1927.
9. Cagnetto, G., Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 176, 1904.
10. Cagnetto, G., Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 187, 1907.
11. Camus, J. et Roussy, G., Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de biologie 75, 1913.
12. Erdheim, J., Sitzungsberichte der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften, Wien, 113, Abt. 3, 1904.
13. Erdheim, J., Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie 44, 1908.
14. Erdheim, J., Frankfurter Zeitschrift für Pathologie 4, 1910.
15. Fischer, B., Frankfurter Zeitschrift für Pathologie 5, 1910.
16. Graubner, W., Zeitschrift für Klinische Medizin 101, 1925.
17. Hutchinson, Medical News, New York, 70, 1897.
18. Hutchinson, New York Medical Journal, 1898 und 1900.
19. Knauer, G. A., Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie 42, 1928.
20. Koch, Verhandlung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, Freiburg, 1927.
21. Kohn, A., Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie 44, 1908.
22. Kraus, E. J., Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie 65, 1919.

23. Kraus, W. M., Journal of Nervous and Mental Diseases 45, 1917.
24. Löwenstein, C., Pathologisch-anatomische Untersuchungen über zwei Fälle von Akromegalie, Bonn, 1906.
25. Magnus-Levy, A., Berliner Klinische Wochenschrift, 1895.
26. Marie, Pierre, Revue de médecine, 1886.
27. Marie, Pierre, Nouvelle iconographie de la Salpêtrière, S. 649, 1908.
28. Parhon, C. J. und Mitarbeiter, Revue française d'endocrinologie 7, 1929.
29. Pende, N., Tommasi, Napoli, 6, 1911.
30. Petényi, G., Fortschritte der Medizin 40, 1922.
31. Poulsson, L. T., Klinische Wochenschrift 9, 1930.
32. Priesel, A., Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 266, 1927.
33. Priesel, A., Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie 67, 1927.
34. Raab, W., Klinische Wochenschrift 2, 1923.
35. Reiche, F., Medizinische Klinik 23 u. 41, 1927.
36. Reiche, F., Medizinische Klinik 26 u. 39, 1930.
37. Rosenstern, J., Endokrinologie 2, 1928.
38. Salomon, H., Berliner Klinische Wochenschrift 41, 1904.
39. Schäfer, Jena, 1919.
40. Schlagenhaufer, Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 222, 1916.
41. Simmonds, M., Deutsche Medizinische Wochenschrift 7, 1914.
42. Simmonds, M., Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 217, 1914.
43. Simmonds, M., Deutsche Medizinische Wochenschrift 7, 1916.
44. Simmonds, M., Deutsche Medizinische Wochenschrift 31, 1918.
45. Simmonds, M., Deutsche Medizinische Wochenschrift 18, 1919.
46. Sternberg, M., Nothnagels Handbuch 7, 1897.
47. Tamburini, Congrès international de neurologie, de psychiatrie, Bruxelles, 1897 u. 1898.
48. Tauber, R. L., Medizinische Klinik 23 u. 39, 1927.
49. Veil, W. H., Biochemische Zeitschrift 91, 1918.
50. von den Velden, Berliner Klinische Wochenschrift, S. 2083, 1913.

III. Neurologische Beziehungen zur Hypophyse.

1. Abély, X., Abély, P., Couléon, H. et Trillot, Annales médico-psychologiques 91, II, 1933.
2. Altenburger, H. und Stern, F., Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, Bd. 112, Heft 5, 1928.
3. Amat, M. M., Archives d'ophtalmologie, Bd. 21, Nr. 250, 1921.
4. Betti, G., Il Morgagni, Jg. 64, Nr. 4, 1922.
5. Biringer, S., Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 83, 1929.
6. Bloch, E., Klinische Wochenschrift, Jg. 6, Nr. 10, 1927.
7. Blumgarten, A. S., The Medical Clinics of North America, New York Number, Bd. 4, Nr. 5, 1921.
8. Bourguet, J. et de Saint-Martin, La Clinique ophtalmologique, Bd. 15, Nr. 4, 1926.
9. Breyman und Steinhaus, Medizinische Gesellschaft Warschau, 4. 12. 1906.

10. Bruner, W. E., American Journal of Ophthalmology, Bd. 8, Nr. 4, 1925.
11. Carlotti, Annales d'oculistique, Bd. 159, Nr. 1, 1922.
12. Carnot, P., Caroli, J. et Cachera, R., Paris médical, Bd. 2, II, 1932.
13. Casper, L., Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, Bd. 73, 1925.
14. Chauvet, S., La Clinique, Jg. 21, Nr. 63, 1926.
15. Clark, C. F. and Pierce, L., The American Journal of the Medical Sciences, Bd. 163, Nr. 2, 1918.
16. Cloetta, M., Fischer, H. und van der Loeff, M. R., Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 174, 1934.
17. Cuel, J., Revue neurologique, Bd. 1, Nr. 5, 1924.
18. Fehr, Zentralblatt für praktische Augenheilkunde 40, 71, 1916.
19. Fox, I. Taylor, Proceedings of the Royal Society of Medicine, Bd. 14, Nr. 12, 1921.
20. Friedman, E. D., Archives of Neurology and Psychiatry, Bd. 5, Nr. 4, 1921.
21. Fuchs, Verein für Psychiatrie und Neurologie, Wien, 8. 5. 1906.
22. Harrower, H. R., Medical Journal (Referat), Bd. 122, Nr. 4, 1925.
23. Herzog, F., Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Bd. 102, 1928.
24. Hess, Demonstration im Ärztlichen Verein, Hamburg.
25. Hirsch, O., Wiener Klinische Wochenschrift 31, 595, 1918.
26. Hirsch, O., Verhandlung der außerordentlichen Tagung der Ophthalmologischen Gesellschaft Wien, 4.—6. 8. 1922.
27. Hönlinger, H. und Stricker, W., Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, Bd. 29, Heft 3, 1923.
28. Hooker, R. S., Medical and Surgical Reports of the Episc. Hosp. Philadelphia, Vol. 2.
29. Josefson, A., Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 55, 636, 1915.
30. Kahlmeter, G., Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 54, 173, 1915.
31. Kahlmeter, G., Hygiea 77, 478, 1915.
32. Kollants, Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 28, 1904.
33. Kopf, H., Münchener Medizinische Wochenschrift, Jg. 72, Nr. 23, 1925.
34. Küstner, H., Archiv für Gynaekologie, Bd. 133, Heft 2, 1928.
35. Lhermitte, J., Société de neurologie de Paris, 8. 12. 1910.
36. Lisser, H. and Nixon, Ch. E., Medical Clinics of North America, San Francisco Number, Bd. 6, Nr. 6, 1921.
37. Löwenstein, P. S., American Journal of the Medical Sciences, Bd. 163, Nr. 1, 1922.
38. Lohmann, W., Archiv für Augenheilkunde, Bd. 89, Heft 3/4, 1921.
39. McGovern, B. E., Endocrinology, Bd. 16, 1932.
40. Meggendorfer, F., Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 55, 1, 1916.
41. Mendonça, B. de, Archivos brasileiros de neuriatr. e psychiatr., Jg. 8, Heft 1/2, 1926.
42. Menninger, W. C., Journal of the American Medical Association 91, 1928.

43. Morgenstern, Z., 2. Russischer Kongress für Psychoneurologie, Leningrad, 3.—10. Januar 1924.
44. Munson, J. F. and Shaw, A. L., Archives of Internal Medicine 14, 393, 1914.
45. Nemlicher, L. J. und Epstein, P., Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, Bd. 80, 1928.
46. Neumann, Ärztlicher Verein Hamburg, 18. 4. 1916.
47. Olascoaga, D. Martinez, Rev. españ. ostetr. 14, 1929.
48. Oppenheim, H., Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie 25, 1914.
49. Ount, B., Archives of Neurology and Psychiatry, Bd. 5, 1921.
50. Parhon, C. J. et Briesse, M., Revue neurologique, Jg. 19, Nr. 6, 1922.
51. Pribram, B. O., Münchener Medizinische Wochenschrift 767, 1284, 1920.
52. Proteus, Rassegna di studi sessuali, Jg. 1, Nr. 5, 1921.
53. Redlich, E., Epilepsia 5, Heft 3, 1914.
54. Renzi, E., Wiener Klinische Wochenschrift 28, 133, 1915.
55. Roubinovitch, J., Gazette des hôpitaux civils et militaires, Nr. 89, 1908.
56. Salmon, A., Revue de médecine, Nr. 4, 1906.
57. Schottmüller, Ärztlicher Verein Hamburg, 30. 5. 1916.
58. Schweinitz, G. E. de, Transactions of the Ophthalmological Society of the United Kingdom, Bd. 43, 1923.
59. Siegrist, Gräfes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 105, 1921.
60. Soca, Nouvelle iconographie de la Salpêtrière 13, 1900.
61. Starck, 2. Jahresversammlung der Gesellschaft Deutscher Nervenärzte, Heidelberg, 3.—4. 10. 1908.
62. Stella, H. de., Scalpel, Jg. 74, Nr. 33, 1921.
63. Stolkind, E., Proceedings of the Royal Society of Medicine, Bd. 19, Nr. 4, 1926.
64. Terrien, F., Archives d'ophtalmologie, Bd. 9, Nr. 12, 1922.
65. Terrien, F., La Clinique, Jg. 21, Nr. 62, 1926,
66. Tucker, Beverley R., Southern Medical Journal, Bd. 14, Nr. 11, 1921.
67. Tucker, Hyman, New York Medical Journal and Medical Records, Bd. 118, Nr. 8, 1923.
68. Van den Bergh, H. J., Endocrinology, Bd. 5, Nr. 4, 1921.
69. Weisenburg, T. H. and Patten, C. A., The Medical Clinics of North America, Philadelphia Number, Bd. 5, Nr. 3, 1921.
70. Weygandt, W., Münchener Medizinische Wochenschrift, Jg. 68, Nr. 62, 1921.
71. Wodak, E., Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie 74, 1929.
72. Worster-Drought, C., Proceedings of the Royal Society of Medicine, Bd. 21, Nr. 2, 1927.